

COMPUESTOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA FORMACIÓN DE FIBRILAS
PROTEICAS AMILOIDES

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloïdes, a su uso en el diagnóstico de dichas enfermedades, a 10 composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y, finalmente, a métodos de preparación de dichos compuestos.

15 **Antecedentes de la invención**

Es conocido que enfermedades como la de Alzheimer, Parkinson, Huntington y Creutzfeld-Jacob, la fibrosis cística, la diabetes de aparición tardía y la enfermedad de las neuronas motoras, entre otras, cursan con la formación de fibrillas proteicas amiloïdes a partir de proteínas precursoras. Estas fibrillas pueden manifestarse en forma sistémica o como depósitos insolubles localizados. Hoy por 20 hoy, se admite que las proteínas amiloïdes que forman fibrillas se caracterizan por ser positivas al Rojo Congo, ser fibrilares por microscopía electrónica y tener estructura beta cruzada por difracción de Rayos X. Se conocen más de 20 proteínas precursoras de proteínas amiloïdes siendo algunos ejemplos, las inmunoglobulinas de cadena ligera y pesada, transtiretina, apolipoproteína AI, gelsolina, lisozima, la proteína precursora de la A β , las proteínas priónicas, el factor 25 natriurético atrial, prolactina e insulina.

Concretamente en pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer, tras examen *post-mortem*, se observan acumulaciones anormales de dos tipos de depósitos proteicos amiloïdes en regiones cerebrales responsables de tareas de aprendizaje y memoria como el hipocampo. De estos dos tipos, las placas amiloïdes extracelulares son las más características de la enfermedad de 30

Alzheimer mientras que los conglomerados neurofibrilares intracelulares pueden encontrarse también en otro tipo de afecciones neurodegenerativas.

La placa amiloide está formada por neuritas distróficas y otros astrocitos alterados además de microglia que envuelve un núcleo fibrilar insoluble. Estas fibrillas están compuestas por una serie de proteínas que genéricamente se denominan proteínas β -amiloides de las cuales dos, la A β 40 y la A β 42 son predominantes. Se ha demostrado también que ciertos metales de transición son intrínsecos de la composición de los agregados β -amiloides dado que las proteínas β -amiloides tiene capacidad para unir metales a través de lugares específicos para Cu y Zn. Esta unión es la que media la precipitación de estas proteínas y por tanto, se observan concentraciones altas de metales como Cu y Zn en el neocortex y todavía mayores en la placas β -amiloides de enfermos de Alzheimer. Las proteínas β -amiloides se generan a partir de las proteínas precursoras correspondientes que se expresan de forma ubícuota en las superficies celulares. Aunque no hay prueba irrefutable de ello, hoy por hoy, se acepta que la formación y acumulación de proteínas β -amiloides ya sea en forma prefibrilar, difusible o como placa propiamente dicha es un factor iniciador y necesario en la patogénesis de Alzheimer la cual, a su vez, precede a la neurodegeneración. Existe también consenso en que el diseño de estrategias terapéuticas debe incidir en estos procesos.

En la práctica diaria de la medicina, el examen neuropsicológico y la observación clínica de síntomas como el declive cognitivo y la eliminación sistemática de otras posibles causas de dichos síntomas es el método standard y universalmente reconocido para determinar si un paciente tiene probabilidades de estar afectado por la enfermedad de Alzheimer o de estar ya en un primer estadio de la fase sintomática (síntomas mínimos de invalidez). La única forma de confirmar con total certeza estos diagnósticos es, hoy por hoy, el examen *post-mortem* del cerebro. En estos exámenes, el conteo sináptico es el marcador más preciso, sin embargo, la cantidad de placa amiloide depositada se correlaciona aproximadamente con la severidad de los síntomas en el momento de la muerte del paciente. Más concretamente, se ha observado que el aumento de la cantidad total

de proteína β -amiloide 1-42 en hipocampo y en algunas regiones corticales correlaciona perfectamente con la aparición temprana de síntomas clínicos y su progresión posterior.

5 En este contexto, la posibilidad de obtener imágenes funcionales de la cantidad y distribución de placas amiloides podría servir como complemento importante del diagnóstico de estadios presintomáticos de la enfermedad. Además, el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen *in vivo* de depósitos amiloides cerebrales podrían ser mucho más trascendente para la evaluación de alternativas terapéuticas. Más concretamente, ante la necesidad de ensayar agentes terapéuticos que pudieran inhibir la producción o redisolver las proteínas β -amiloides y así aminorar o prevenir el desarrollo de la enfermedad es crucial, por ejemplo, poder tomar decisiones informadas sobre cuestiones como: qué tipo de pacientes son admitidos en ensayos clínicos, cuándo se les aplica el tratamiento y 10 cómo se evalúa el progreso de la terapia.

15

En una enfermedad crónica y no infecciosa como la de Alzheimer, es lógico asumir que los primeros ensayos clínicos de nuevas sustancias potencialmente capaces de modificar el curso de la enfermedad han de ser terapéuticos más que preventivos. Los resultados de estos primeros ensayos ya se han presentado en la 20 8^a Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (Estocolmo, 20-25 julio 2002) y un resumen de los mismos ha sido recogido en la revista *Science* (*New Alzheimer's treatments that may ease the mind*, *Science*, 297, 1260-1262). Para que estos y otros esfuerzos no resulten baldíos es, por tanto, urgente el desarrollo de métodos sensibles y precisos que permitan valorar el progreso o la 25 recesión de la enfermedad durante el tratamiento farmacológico de una forma objetiva y lo más cuantitativa posible.

De entre los métodos de diagnóstico por la imagen disponibles para este tipo de seguimientos las técnicas de Imagen No Invasivas con Radiotrazadores (Non-Invasive Radiotracer Imaging: NIRI) son muy adecuadas dado que permiten visualizar y cuantificar acontecimientos específicos a nivel molecular como los aquí involucrados. De estas técnicas, existen dos modalidades que proporcionan 30

5 imágenes de alta resolución, la que usa isótopos emisores de positrones como el ^{18}F y el ^{11}C (Tomografía por Emisión de Positrones ó Positron Emission Tomography: PET) y la que usa radionúclidos emisores de fotones simples como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el ^{123}I que permiten obtener imágenes planares o imágenes por Tomografía Computerizada de Emisión de Fotón Unico (Single Photon Emission Computerized Tomography: SPECT).

Entre otras, actualmente dos estrategias de investigación están dirigidas a conseguir un método que permita valorar el progreso de la enfermedad de Alzheimer a lo largo de un tratamiento farmacológico, pero ninguna, hasta el momento, ha corroborado su estrategia en sistemas *in vivo*. Una de ellas consiste en la administración intravenosa de proteína β -amiloide radioiodada (^{125}I) la cual al atravesar la barrera hematoencefálica (Blood Brain Barrier: BBB) puede incorporarse en la placas neuríticas del cerebro y permitir así su localización. Esta aproximación presenta varios problemas como p.e. que las proteínas son susceptibles de degradación, que atraviesan mal la barrera hematoencefálica, que penetran con dificultad en los tejidos y que son difíciles de producir en cantidades considerables. En este campo, los esfuerzos más importantes han ido encaminados a mejorar la permeabilidad de las proteínas β -amiloide frente a la BBB. Una de las primeras estrategias ha consistido en conjugar la proteína β -amiloide a vectores proteicos para los cuales existen transportadores específicos en la BBB (Saito Y., et al; *Vector-mediated delivery of ^{125}I -labeled β -amloid peptide A β 1-40 through the blood-brain barrier and binding to Alzheimer's disease amyloid of the A β 1-40/vector complex*; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92 (1995) 10227-10231). En aproximaciones más recientes estos vectores son las poliaminas naturales espermina y putrescina. Se ha observado que los conjugados del péptido radioiodado β -amiloide (1-40) a putrescina se unen mejor que la forma no conjugada y de forma casi exclusiva a los depósitos amiloides densos de placas neuríticas en ratas. Esta unión no tiene lugar sobre los innumerables depósitos difusos de proteína β -amiloide que no están rodeados de neuritas distróficas y que tal y como sería deseable, pudieran ser indicadores de lesiones precoces (Wengenack T.M. et al; *"Targeting amyloid plaques in vivo"*; *Nat. Biotechnol.* 18 (2000) 868-872).

La otra linea de investigación principal propone el uso de colorantes con afinidad *in vitro* por las placa amiloideas como trazadores de radiofármacos. Uno de los primeros trabajos con Chrysamina G, un colorante amiloide que penetra la BBB, ha demostrado la viabilidad de esta aproximación al teñir con tecnecio placas amiloideas en distintas regiones cerebrales. Otros investigadores han intentado rediseñar colorantes como el Rojo Congo a fin de acomodar en su molécula radioisótopos como el ^{99m}Tc los cuales han demostrado ser útiles para visualizar lesiones amiloideas *in vitro* (Zhen W.; "Synthesis and amyloid binding properties of rhenium complexes: preliminary progress toward reagent for SPECT imaging of Alzheimer's disease brain" *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2805-2815). Uno de los últimos intentos se ha realizado en base a un nuevo colorante fluorescente llamado BSB [trans, trans-1-bromo 2,5-bis(3-hidroxicarbonil-4-hidroxi) estiril benceno]. El BSB es capaz de unirse a placas amiloideas en ratones transgénicos pero tambien tiene afinidad por otros depósitos protéicos ricos en plegamientos β como son las neurofibrillas intraneuronales y otros cuerpos como los de Lewy que son comunes a otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (Skovronsky D.M. et al; *In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease; Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 (2000) 7609-7614)..

Por otra parte, la patente americana US 4 360 509 describe la utilización de quelatos radioactivos de indio y 8-hidroxiquinolina para localizar reacciones inflamatorias en animales de sangre caliente mediante tecnicas de imagen no invasivas. La solicitud internacional de patente WO 00 76966 describe derivados de rodaminas marcadas con radioisótopos que son empleados para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con la deposición de proteína amiloide.

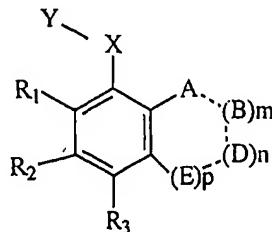
Existe por tanto la necesidad de la identificación y preparación de nuevos compuestos alternativos que sean útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la deposición de proteínas en el sistema nervioso central y que, además, no presenten las desventajas de los compuestos ya utilizados en el estado de la técnica.

Sumario de la invención

Tras exhaustiva y laboriosa investigación, el solicitante ha preparado unos compuestos que debido a su estructura son capaces de interaccionar con las fibrillas proteicas amiloides, incluyendo aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central, y que sorprendentemente también son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Dichos compuestos son, por tanto, útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides y, además, no presentan los problemas de los compuestos y métodos empleados hasta ahora en el estado de la técnica como son la degradación de dichos compuestos, su baja permeabilidad ante la barrera hematoencefálica, su baja especificidad, etc. Con estos compuestos es por tanto posible efectuar un diagnóstico o seguimiento de las enfermedades referidas anteriormente en animales, animales transgénicos y, en particular, en el hombre.

Un aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general I

20



fórmula I

25

donde:

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

30

B representa CR₅, NR₆ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

5 m, n y p representan: 0 ó 1, donde $m + n + p = 2$ ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

10 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C_1-C_6 alquilo, OH, C_1-C_6 polihidroxialquilo, C_1-C_6 alcoxilo, C_1-C_6 alcoxialquilo, $(CH_2)q-OR'$, donde q es 1, 2 ó 3, CF_3 , CH_2-CH_2F , $O-CH_2-CH_2F$, $CH_2-CH_2-CH_2F$, CN, NO_2 , $O(CO)R'$, OR' , SR', COOR' - SO_3H , $(CH_2)r-CO_2R''$, $(CH_2)r-CO-R'$, donde r es 1, 2 ó 3, y Rph , donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R_1-R_7 a excepción de un grupo fenol;

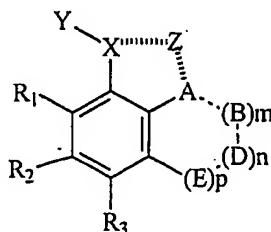
15 R' es H o un grupo C_{1-3} alquilo;

R'' es H, un grupo C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquiloxy;

20 con la condición de que uno sólo de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y sea o presente un isótopo radioactivo; en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

Un segundo aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general II

25



fórmula II

30

donde

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea  representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR₄;

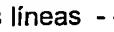
5 B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

10 m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas  representan un enlace sencillo o doble;

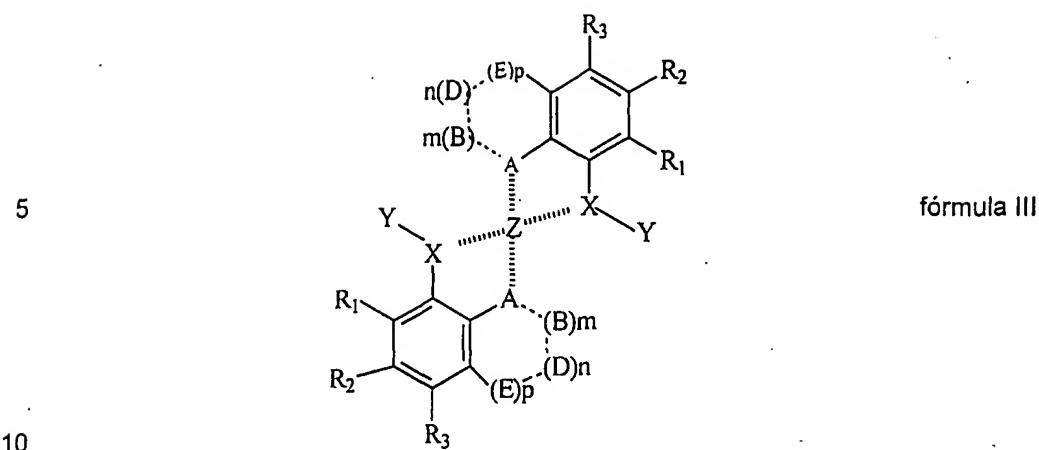
15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

20 R' es H o un grupo C_{1,3} alquilo;

R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo; en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

30 Un tercer aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de fórmula general III



donde

X represents O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

15 Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea  representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR_4 ;

B representa CR₅, NR₅ o N;

20 D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde $m + n + p = 2$ ó 3;

25 las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble.;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no

substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C_{1-C₆} alquilo o C_{1-C₆} alquilogoxi;

5

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo, en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

10

En el contexto de la presente invención, por enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central, se entienden enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington, Creutzfel-Jacob, fibrosis cística, diabetes de aparición tardía, enfermedad de las neuronas motoras, fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis sistémica senil, hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis, Síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstmann-Straussler-Schienker, carcinoma medular del tiroides, depósitos valvulares de amieloide, amiloidosis en pacientes en diálisis, miositis con cuerpos de inclusión, depósitos musculares de amieloide, anemia de Sickle Cell Parkinson, diabetes tipo 2, entre otras.

15

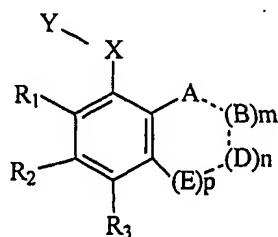
20

25

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a compuestos que presentan las siguientes estructuras:

a) Compuestos de fórmula general I

30



fórmula I

donde:

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR_4 ;

5 B representa CR_5 , NR_5 o N;

D representa CR_6 , NR_6 o N;

E representa CR_7 , NR_7 o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como
máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

10 m, n y p representan: 0 ó 1, donde $m + n + p = 2$ ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno independientemente un
isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un

15 isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C_1-C_6
alquilo, OH, C_1-C_6 polihidroxialquil, C_1-C_6 alcoxil, C_1-C_6 alcoxialquil, $(CH_2)^q-OR'$, donde q es 1, 2 ó 3, CF_3 , CH_2-CH_2F , $O-CH_2-CH_2F$, $CH_2-CH_2-CH_2F$, CN,
 NO_2 , $O(CO)R'$, OR' , SR' , $COOR'$ - SO_3H , $(CH_2)r-CO_2R''$, $(CH_2)r-CO-R'$,

donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no
substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol
cualquiera de los significados de R_1-R_7 a excepción de un grupo fenol;

20 R' es H o un grupo C_{1-3} alquilo;

R'' es H, un grupo C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquiloxi;

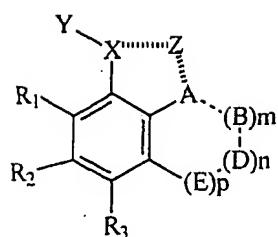
con la condición de que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y no sean todos
simultáneamente H, y

25 con la condición de que uno sólo de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y sea o presente
un isótopo radioactivo;

Dentro de los compuestos de fórmula I, son preferidos aquellos que cumplen
la relación: $m + n + p = 3$

30 b) Compuestos de fórmula general II

5



fórmula II

donde

X representa O, S;

10 Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato; Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea ||||||| representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR₄;15 B representa CR₅, NR₅ o N;D representa CR₆, NR₆ o N;E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

20 m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

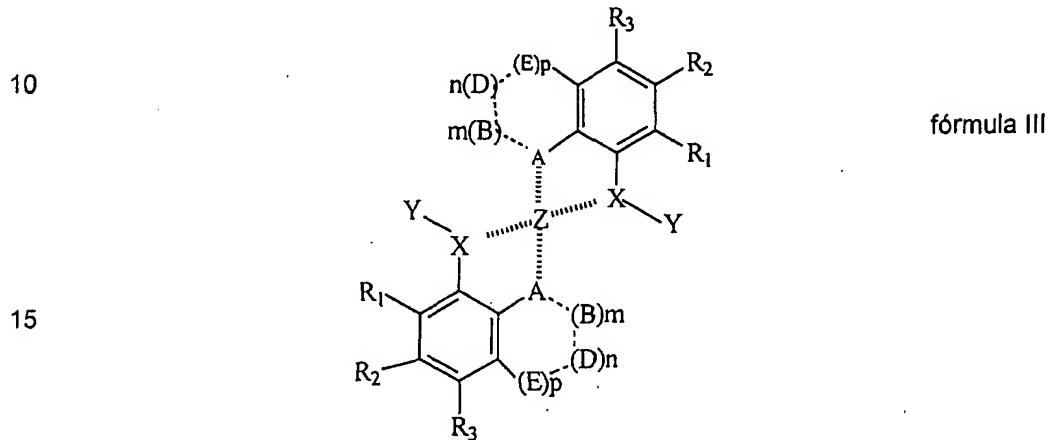
25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;30 R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquilog;

con la condición de que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y no sean todos simultáneamente H, y

con la condición de que uno sólo de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;

5 y, finalmente,

c) Compuestos de fórmula general III:



donde

20 X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea ——— representa un enlace de coordinación;

25 A representa N o NR_4 ;

B representa CR_5 , NR_5 o N;

D representa CR_6 , NR_6 o N;

E representa CR_7 , NR_7 o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

30 m, n y p representan: 0 ó 1, donde $m + n + p = 2$ ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;
 5 R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;
 R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxy;
 con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y no sean todos simultáneamente H, y
 con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o
 10 15 presente un isótopo radioactivo;
 y con la condición de que cuando
 A es N,
 B, D y E son todos CH,
 X es O, y
 20 m, n y p son todos 1,
 entonces R₁, R₂ y R₃ no son todos H.

Compuestos preferidos para ser empleados en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides se seleccionan de entre los siguientes:
 25

a) Compuestos según la fórmula general I:

Análogos con yodo radioactivo.

30 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 5-[¹²³I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 5-yodo-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-[¹²⁴I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina
5-yodo-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

Análogos con fluor radioactivo.

5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Análogos con carbono radioactivo.

5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
10

Glucurónidos.

Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Glucurónido de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
15 Glucurónido de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Glucurónido de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Análogos con un solo átomo de halógeno.

5-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina
20 5-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina
7-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina
7-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina
5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina
5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina
25

b) Compuestos según la fórmula general II:

Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
30 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5 Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina

10 Complejos metálicos con 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina

15 Complejos metálicos con 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Fe(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Cu(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Zn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de Mn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

20 Complejos metálicos con 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

25 Complejos metálicos con 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ⁸⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

30 Complejo de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo de ⁸⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo bisquelato de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{111}In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{201}TI de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{87}Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
5 Complejo bisquelato de ^{68}Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{67}Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{64}Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

10 Los compuestos de la presente invención se preparan según métodos conocidos en el estado de la técnica. Así:

Los compuestos de fórmula I se preparan según un método que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina:

15 a) con un reactivo de halogenación electrofílica aromática que incorpore un átomo de halógeno radiactivo, o bien;
b) con un derivado halogenado radioactivo para efectuar una reacción de sustitución nucleofílica aromática.

20 Los compuestos de fórmula II se preparan según un método que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina:

a) con un catión de metal o tierra rara, o bien,
b) con un isótopo radioactivo de estos elementos.

25 de tal forma que el catión de metal o tierra rara o el isótopo radioactivo de estos elementos se encuentre en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación de la fórmula II.

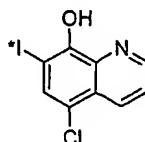
Los compuestos de fórmula III se preparan según métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica. Los métodos preferidos comprenden hacer reaccionar un derivado de quinolina con:

30 a) un catión de metal o tierra rara, o bien,
b) un isótopo radioactivo de estos elementos

en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en la fórmula III.

Ejemplos preparativos**EJEMPLO 1:**Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina por intercambio isotópico.

5



Se introduce una disolución de 1-3 mCi de Na^{125}I en una balón de 10 mL y se evapora quedada a 100°C bajo corriente de nitrógeno. Se añade la correspondiente 7-yodoquinolina (100 mg) disuelta en 2 mL de un disolvente apropiado. El balón se une a un condensador de reflujo y se aumenta la temperatura del baño. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante un tiempo determinado y se deja enfriar. Se añade agua y el producto que se recoge por filtración se lava bien con agua. Se recristaliza y la pureza se establece mediante radiocromatografía en capa fina.

EJEMPLO 2:Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-trimetilestannilquinolina.

20

A una mezcla de 0.88 mmol de yododerivado (5-cloro-8-hidroxi-7-yodoquinolina) y tetrakis-trifenilfosfina paladio(0) (0.05g) en 12 mL de 1,4-dioxano se le añade hexametildiestano (1.31 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6.5 h. Tras enfriar, el crudo de reacción se filtra y el material insoluble se lava con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se somete a cromatografía en columna de silice gel para dar un sólido con un 65% de rendimiento.

EJEMPLO 3:

30 Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina a partir del derivado organoestánnico empleando cloramina T.

5 A una disolución del derivado trimetilestánnico descrito en el ejemplo 2 (200-300 ug) en 300 uL de etanol se le añade [¹²³I] yoduro sódico (2-20 mCi) seguido de cloramina T (100 ug) en 1N HCl (100 uL). Después de 5 min de agitación la reacción se para con una disolución acuosa de metabisulfito (50 mg/mL, 100 uL) y se inyecta en la RP-HPLC. Se recoge la fracción del derivado radioyodado que se obtiene con un 98% de pureza radioquímica.

EJEMPLO 4:

10 Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina a partir del derivado organoestánnico empleando agua oxigenada.

15 El derivado radioyodado se obtiene a partir del derivado tributilestánnico preparado de forma análoga al organoestánnico descrito en el ejemplo 2 por suspensión en metanol y tratamiento con Na¹³¹I y peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente, tal y como se describe a continuación. La reacción tiene lugar por adición de 50 uL de H₂O₂ (3% p/v) a una mezcla formada por 50 uL del derivado de tributilestaño (100 ug/50 uL EtOH), 1.5 mCi de [¹²⁵I] yoduro sódico (actividad específica 2.200 Ci/mmol) y 100 uL de 1N HCl en un vial sellado. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 10 min y se finaliza tras añadir 100 uL de una disolución saturada de NaHSO₃. Se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto pasando la disolución por una columna de Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente mediante una corriente de nitrógeno. El crudo se purifica mediante HPLC obteniéndose una pureza radioquímica superior al 85%. Las fracciones se lleva a sequedad y el residuo se vuelve a extraer con EtOAc. Los diferentes extractos de EtOAc se concentran bajo atmósfera de nitrógeno hasta sequedad. El residuo se disuelve en EtOH. La pureza radioquímica del producto final es superior al 98% (por HPLC)

20 EJEMPLO 5:

25 Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina empleando cloramina T.

30 A un vial que contiene 5-cloro-8-hidroxiquinolina se añade 1.0 mL de una disolución tampón de 0.02M KH₂PO₄ (pH 4.8). La mezcla se calienta a 40°C y se agita para

obtener una disolución transparente que se enfria a temperatura ambiente. Se le añade 10 mL de una disolución 0.1N NaOH que contiene 10.0 mCi de [¹³¹I] ioduro sódico y el vial se cierra con un tapón de teflón. Se añade una disolución de 7.5 ug de cloramina T (Sal sódica de N-cloro-p-toluensulfonamida) en 30 uL de la disolución tampón de 0.02M KH₂PO₄. Se agita mecánicamente a temperatura ambiente durante 5 min y luego manualmente durante unos segundos. Tras continuar la agitación durante cinco minutos más se añade una disolución acuosa de NaHSO₃ (1.4 mg/mL) y se analiza la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina. La disolución se hace pasar por una columna de intercambio aniónico para eliminar el radioyoduro libre.

EJEMPLO 6:

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina empleando cloramina T.

Una disolución de 30 nmol de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I] yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden 100 uL de 0.1N NH₄Cl y se extrae con éter. El resultado de la reacción se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado y se procede como en el ejemplo anterior.

EJEMPLO 7:

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹³¹I]yodoquinolina empleando Yodogen™.

A un vial de 5 mL se añaden 100 uL de una disolución de Yodogen (1,3,4,6-tetracloro-3-alfa,6-alfa-difenilglicolurilo) (1.0 mg/mL en CH₂Cl₂). El diclorometano se evapora del vial gracias a una corriente de nitrógeno. Se añade al vial una disolución de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (0.5 mg/0.5 mL) en 0.02M KH₂PO₄, pH 4.8, se cierra el vial con un tapón de teflón y se introduce mediante jeringa una disolución que contiene aproximadamente 10 mCi de [¹³¹I]-yoduro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Por cromatografía en

capa fina en gel de sílice utilizando unos eluyentes apropiados se observa una pureza radioquímica superior al 99%.

EJEMPLO 8:

5 Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina empleando Yodo-beads.

Se lavan previamente los Yodo-beads con una disolución tampón 0.1M de fosfato sódico pH=6.5. Se añade la cantidad necesaria de Yodo-beads a una disolución de Na¹²⁵I en solución tampón a una concentración de 1mCi por cada 100 ug de producto a yodar. A continuación se adiciona a ésta entre 5 y 500 ug del derivado fenólico disuelto en la misma disolución tampón. Se deja reaccionar entre 2 y 15 min a temperatura ambiente. Se para la reacción separando los Yodo-beads de la disolución por decantación. Se lavan los Yodo-beads con la disolución tampón con el fin de recuperar todo el derivado radioyodado.

15

EJEMPLO 9:

Síntesis de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina empleando ácido peracético.

En un vial se mezclan 0.19 umol del precursor 5-cloro-8-hidroxiquinolina disueltos en 50 uL de etanol, con un volumen conocido de una disolución tamponada a pH 2 que sea dos veces igual al volumen de la disolución básica de [¹²³I] yoduro comercial. Esta disolución se introduce en el vial que contiene el yoduro radioactivo, seguido de 50 uL de una disolución al 3.2% de ácido peracético (obtenida a partir de una disolución stock al 32% p/v). El vial sellado se calienta a 65°C durante 12 min. Se deja enfriar y se añade una disolución acuosa de NaHSO₃. Se procede a purificar y determinar el rendimiento radioquímico por métodos cromatográficos como los descritos en anteriores ejemplos.

EJEMPLO 10:

30 Preparación de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina por radiofluoración directa.

La radiofluoración directa de 100 umol del derivado fenólico 5-cloro-8-hidroxiquinolina se realiza disolviendo el compuesto en una mezcla de ácido

trifluoroacético y ácido acético glacial (1:1) a través de la cual se burbujea hipofluorito de acetilo ($[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{-COOF}$) recién preparado. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante HPLC.

5 EJEMPLO 11:

Síntesis de 5-[^{18}F]fluoro-8-hidroxi-quinolina a partir de 5-fluoro-8-hidroxiquinolina por intercambio isotópico

10 El fluoruro radioactivo $[^{18}\text{F}]$ se transfiere a un vial de reacción de borosilicato de 5mL y se seca azeotrópicamente con acetonitrilo en presencia de 4.0 mg of K_2CO_3 y 14.6 mg of Kryptofix 2.2.2 ®. Al vial que contiene el fluoruro radiactivo seco, K_2CO_3 y Kryptofix 2.2.2®, se añade el derivado fluorado precursor disuelto en 0.5 mL de DMSO y se procede a la reacción de intercambio isotópico calentando a 110, 130 y 160°C durante 0-30 min para optimizar la reacción. La purificación del derivado radiofluorado se realiza mediante HPLC en fase reversa. Se recogen las 15 fracciones correspondientes y se concentran a presión reducida.

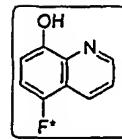
EJEMPLO 12:

20 Preparación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{123}I]yodoquinolina a partir de 5-cloro-7-fluoro-8-hidroxiquinolina.

25 El producto de partida disuelto en 600 uL de etanol se añade a 100 uL de una disolución A (que contiene 200 umol de SnSO_4 , 2 mmol de ácido gentisíco, 2 mmol de ácido cítrico monohidrato 10 uL de ácido acético glacial disueltos en ácido acético al 10%), 25 uL de una disolución B (que contiene 400 umol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 10 mL de agua) y 65 uL de ácido acético glacial. El vial se coloca en un baño de ultrasonidos durante 15 min, y se añade 10 uL de Na^{123}I (aprox. 1mCi). Se hace pasar N_2 por la mezcla y se calienta a 60°C durante 1 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y el crudo de reacción se purifica mediante HPLC.

30 EJEMPLO 13:

Preparación de 5-[^{18}F]fluoro-8-hidroxiquinolina por sustitución nucleofílica aromática.



5 Se hace reaccionar el halo- o nitroderivado correspondiente con ion fluor-18 por sustitución nucleofílica aromática empleando el complejo [18F]FK-K222 en DMSO y

10 calentando de la manera convencional a 150-180°C durante 10 min o bien activando la mezcla de reacción con microondas de 100 Watt durante 1-2.5 min. La caracterización y aislamiento del producto radiomarcado se efectua como en el ejemplo 11.

EJEMPLO 14:

15 Síntesis de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina a partir del precursor desprotegido.

20 El agente de radiofluoración electrofílica [¹⁸F]CH₃COOF, preparado a partir de 100 umol [¹⁸F]F₂, o [¹⁸F]OF₂ (100 umol), se hace burbujear en una disolución (101 umol) en 10 mL de Freon-11 (CFCl₃) del derivado trimetil estánnico 5-cloro-8-hidroxi-7-trimetilestannil-quinolina o 5-cloro-8-hidroxi-7-tributilestannilquinolina a temperatura ambiente durante 10 min. Se evapora el disolvente a 50°C con una corriente de nitrógeno y el residuo se disuelve en 10 mL de cloruro de metileno y se transfiere a una columna cromatográfica empaquetada con Na₂S₂O₃ (2.5 cm) y gel de silice (9.5 cm) que ha sido previamente equilibrada con éter. Se eluye con éter. Se evapora el disolvente y se purifica mediante HPLC semi-preparativa.

EJEMPLO 15:

30 Síntesis de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina a partir del precursor protegido.

El agente de radiofluoración electrofílica [¹⁸F]CH₃COOF, preparado a partir de 100 umol [¹⁸F]F₂, o [¹⁸F]OF₂ (100 umol), se hace burbujear en una disolución (101 umol) en 10 mL de Freon-11 (CFCl₃) del derivado trimetil estánnico 5-cloro-8-t-

5 butoxicarboniloxi-7-trimetilestannilquinolina o 5-cloro-8-t-butoxicarboniloxi-7-tributilestannilquinolina a temperatura ambiente durante 10 min. Se evapora el disolvente a 50°C con una corriente de nitrógeno y el residuo se disuelve en 10 mL de cloruro de metileno y se transfiere a una columna cromatográfica empaquetada con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.5 cm) y gel de sílice (9.5 cm) que ha sido previamente equilibrada con éter. Se eluye con éter. Se evapora el disolvente y el derivado se hidroliza en presencia de una disolución al 48% de ácido bromhídrico a 130°C durante 10 min. Tras enfriar, la mezcla de reacción se neutraliza parcialmente con una disolución 3N de NaOH y se purifica mediante HPLC.

10

EJEMPLO 16:

Preparación de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluoro-8-hidroxiquinolina por sustitución de trimetilamonio por fluor.

15

A una disolución de 2.1 mmol del fluoroderivado precursor en una mezcla de 30 mL de DMSO y 10 mL de agua a 10°C se añade 260 mg (1.5 equiv) de HNMe_2HCl y 430 mg (1.5 equiv) de K_2CO_3 . Después de agitar a 10°C durante 10 min, se calienta a reflujo durante 24h y se deja enfriar, se diluye con agua (50 mL) y el producto se extrae con éter. Tras el procesado de la reacción, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. En un segundo paso de reacción se procede del siguiente modo: A una disolución de 0.65 mmol del dimetil amino derivado en 2 mL de tolueno se le añade 1.45 equiv. de trifluorometanosulfonato de metilo. La disolución se agita durante 1h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y después se diluye con 100 mL de agua. El producto se extrae con diclorometano, se evapora el disolvente y se tritura con éter dietílico. En una última etapa, unos 2.0-3.5 mg (6.5-11.3 umol) del trifluorometanosulfonato de metilo derivado se disuelven en 600 μL de DMSO recién destilado y se añaden directamente al tubo que contiene el complejo anhidro de $\text{K}^{[18\text{F}]\text{F}}\text{-K222}$. El tubo se calienta en un bloque calefactor a 145-150°C sin agitación durante dos minutos o se coloca en un horno microondas de 100 W durante 1 min. La mezcla de reacción se deja enfriar y se diluye con 3 mL de agua y se filtra a través de un cartucho C18 Sep Pack. El cartucho se lava con 3.0 mL de agua y se seca parcialmente durante

20

25

30

0.5 min aplicando una corriente de nitrógeno. El derivado radiofluorado se eluye del cartucho con DCM (3 mL) seguido de dos lavados más de 1 mL cada uno.

EJEMPLO 17:

5 Síntesis del glicoconjunto de clioquinol, sal sódica de 5-cloro-8-il-7-yodo-quinolin-beta-D-ácido glucurónico.

10 Se agita una mezcla de 5-cloro-8-hidroxi-7-yodoquinolina (50 mg, 0.164 mmol), 1-bromo-1-desoxi-2,3,4-tri-O-acetil-D-glucopiranosido uronato de metilo (65 mg, 0.164 mmol), $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35 mg) en piridina (1.5 mL) a temperatura ambiente durante unos minutos. Se añade Ag_2CO_3 (35 mg) a la reacción y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 20 h tapado de la luz. Una vez finalizada la reacción y tras aislar el producto se procede a la desprotección de los grupos protectores de los hidroxilos utilizando una disolución 1N de NaOH. La reacción se diluye con diclorometano, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El glicoconjunto se purifica mediante cromatografía en columna de tipo flash. (TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 99/1, eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 99.5/0.5). NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.04 (s, 3H, Ac), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.13 (s, 3H, Ac), 3.68 (s, 3H, Me), 3.99 (d, 1H, 5' H), 5.40-5.52 (m, 3H, 2', -3', -4' -H), 6.29 (d, 1H, 1' -H), 7.56 (m, 1H, 3H), 7.99 (s, 1H, 6-H), 8.52 (d, 1H, 4-H), 8.93 (s, 1H, 2-H).

EJEMPLO 18:

25 Radioyodación del glucurónido de clioquinol con Yodogen™: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{131}I]yodoquinolina.

Se disuelven 10 mg de Yodogen™ en 2 mL de diclorometano en un tubo que contiene pequeños cristales para aumentar el contacto de la disolución con el Yodogen™ (1,3,4,6-tetracloro-3 α ,6 α -difenilglicolurilo). Se evapora el disolvente y se observa un film blanco en el interior del tubo y en los pequeños cristales. Se añade 1mL de una disolución acuosa del correspondiente glucurónido (4 mg/mL) y después 7.4×10^7 Bq (2mCi) de Na^{131}I . La disolución se mantiene a temperatura ambiente en agitación durante 10 min. La reacción se sigue por TLC y se determina

el Rf del producto marcado por radiocromatografía. Se observa que se ha obtenido un producto único radioyodado con un rendimiento radiactivo entre el 90 y 95 %.

EJEMPLO 19:

5 Radioyodación del glucurónido de clioquinol con cloramina T: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina.

Se prepara una disolución de 4 mg/mL de cloramina T en 50 mM de fosfato disódico, a pH 7. A 2 uL de una disolución 0.5 mCi/uL de Na¹²⁵I se le añade 25 uL de una disolución standard del glicoconjunto en 50 uM de fosfato sódico a pH 7. 10 Se cierra el vial y se le añade 25 uL de la disolución de cloramina T y se agita durante 30 seg. Una vez terminada la reacción se añade 100 uL de 12.6 mM de metabisulfito sódico. Se agita durante 10 seg. Se purifica el producto de reacción por filtración sobre gel utilizando una columna de Sephadex G-25 o G-50.

15 EJEMPLO 20:
Radioyodación del glucurónido de clioquinol con Yodo-beads: Síntesis del glucurónido de 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²⁵I]yodoquinolina.

20 A 2 uL de una disolución 0.5 mCi/uL de Na¹²⁵I se le añade 25 uL de una disolución del glicoconjunto en 50 uM de fosfato sódico a pH 7. Se cierra el vial y se le añade unas bolitas de Yodo-beads y se agita durante 30 seg. Una vez terminada la reacción se separa el polímero del sobrenadante. A esta disolución se le añade 100 uL de 12.6 mM de metabisulfito sódico. Se agita durante 10 seg. Se purifica el 25 producto de reacción por filtración sobre gel utilizando una columna de Sephadex G-25 o G-50.

EJEMPLO 21:
Síntesis del complejo de [¹¹¹In] indio de 5,7-dicloro-8 hidroquinolina.

30 El cloruro de [¹¹¹In] indio trihidrato (¹¹¹InCl₃.3H₂O, 1.37 g, 5.0 mmol) y la 5,7-dicloro-8-hidroxi-quinolina (2.14 g, 10 mmol) se disuelven en etanol (200 mL), la disolución se concentra a sequedad a presión reducida. El crudo amarillo obtenido se

recristaliza de etanol tras la adición de agua para dar el complejo de [¹¹¹In] indio de la 5,7-dicloro-8-hidroxi-quinolina.

EJEMPLO 22:

5 Síntesis del quelato de [⁶⁷Ga] galio de la 8-hidroxiquinolina.

El quelato de [⁶⁷Ga] galio se prepara añadiendo el tricloruro de [⁶⁷Ga] galio (⁶⁷GaCl₃) disuelto en una disolución 0.05M de HCl a una disolución acuosa 7 mM de 8-hidroxiquinolina a pH 3.5. Tras unos 25 min en agitación el pH se sube hasta 6. La extracción del producto con cloroformo conduce al quelato que se obtiene con un 10 90% de rendimiento.

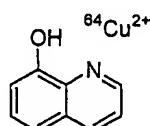
EJEMPLO 23:

15 Preparación del quelato de [^{99m}Tc] tecnecio de la 8-hidroxiquinolina.

Se disuelve la 8-hidroxiquinolina (0.51 mmoles) en 3 mL de una disolución 0.1N de NaOH y se ajusta el pH de la disolución a pH=3.5 con 1 N HCl. Se añade 0.3 mL de una disolución (20 mg, 0.11 mmol en 10 mL de 1 N HCl) de SnCl₂ y se ajusta de nuevo el pH con 0.1 N NaOH. Se agita durante 5 min y se añaden 80 uCi de tecnecio-99m en forma de perteconetato sódico. El quelato se obtiene por extracción con cloroformo con un rendimiento superior al 90%. 20

EJEMPLO 24:

25 Síntesis del quelato de [⁶⁴Cu] cobre de la 8-hidroxiquinolina.



Una disolución de cloruro de [⁶⁴Cu] cobre (II) (⁶⁴CuCl₂) se diluye 10 veces con una disolución tampón de acetato amónico 0.1 M de pH 5.5. El acetato de [⁶⁴Cu] cobre se añade a 8-hidroxi-quinolina y se ajusta el volumen final a 1.0 –1.5 mL con la disolución tampón. Tras incubar a temperatura ambiente durante 45 min. La 30

extracción con cloroformo del producto derivado de ^{64}Cu conduce al quelato que se obtiene con un 90% de rendimiento.

5 EJEMPLO 25:

Preparación del quelato de $[^{67}\text{Cu}]$ cobre de la 8-hidroxiquinolina.

Una aliquota de la solución de partida ($^{67}\text{Cu}^{2+} / \text{HCl}$) se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno y se reconstituye con disolución tamponada 0.25 N de acetato (pH=5.5). El ligando (0.2 mg) se disuelve en DMSO (1mg/10 uL) y se añade a 50 uL de la disolución de acetato de $[^{67}\text{Cu}]$ cobre (50 uL). Tras adicionar 50uL de etanol, el derivado de $[^{67}\text{Cu}]$ cobre se filtra a través de una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE). La pureza radioquímica se determina por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice eluyendo con etanol.

15 EJEMPLO 26:

Síntesis de quelatos de cobre de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina.

METODO A: Quelación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina.

20 Una disolución de cloruro de cobre (II) se diluye 10 veces con acetato amónico 0.1 M de pH 5.5. Esta se añade a 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina y se ajusta el volumen final a 1.0 –1.5 mL con disolución tampón de acetato amónico 0.1M a pH=5.5. Tras incubar a temperatura ambiente durante 45 min, la extracción con cloroformo de la disolución conduce al quelato que se obtiene con un 90% de rendimiento.

METODO B: Radioyodación del quelato de cobre de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

30 Una disolución de 30 nmol de quelato de cobre de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [^{125}I] yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol).en agua (10 uL). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden

100 μ L de 0.1N NH_4Cl y se extrae con éter. El producto se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

EJEMPLO 27:

5 Síntesis de quelatos de zinc de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina.

METODO A: Quelación de 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina.

10 Una suspensión del derivado 5-cloro-8-hidroxi-7-[^{125}I]yodoquinolina (60 mmol) en metanol se le añade $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60 mmol) y la mezcla se agita durante 19 h a temperatura ambiente. El producto se filtra y se lava con metanol seguido de éter de petróleo y se deja secar en desecador

METODO B: Radioyodación del quelato de zinc de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

15 Una disolución de quelato de zinc de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 μ L de etanol se añade a 10 mCi de [^{125}I] yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 μ L). Se añade una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 μ L). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min. Se añaden 100 μ L de 0.1N NH_4Cl y se extrae con éter. El producto de la reacción se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

EJEMPLO 28:

Radioyodación del quelato de manganeso (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

25 Una disolución de quelato de manganeso (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 μ L de etanol se añade a 10 mCi de [^{125}I]yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 μ L). Se añade a continuación una disolución de cloramina-T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 μ L). La mezcla se calienta a 60°C durante 45 min.

30 Tras adición de 100 μ L de 0.1N NH_4Cl se extrae con éter. El producto obtenido se analiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

EJEMPLO 29:Radioyodación del quelato de hierro (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina.

5 Una disolución de quelato de hierro (II) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina en 30 uL de etanol se añade a 10 mCi de [¹²⁵I]yoduro sódico (4.5 ug, 330 Ci/mmol, 30 nmol) en 0.001N NaOH (30 uL). Tras adicionar a la mezcla una disolución de cloramina T (13 ug, 50 nmol) en agua (10 uL), se calienta a 60°C durante 45 min. La reacción se procesa añadiendo 100 uL de 0.1N NH₄Cl y extrayendo con éter. El seguimiento de la reacción se realiza por cromatografía en capa fina (Gel de sílice, Merck F254) en el eluyente apropiado.

10

Ejemplos de actividad como marcador biológico**EJEMPLO 30:**Autoradiografía quantitativa en ratones transgénicos y en ratones control.

15 Se inyecta el derivado radioactivo 5-cloro-8-hidroxi-7-[¹²³I]yodoquinolina a ratones transgénicos (Tg2576) y ratones control vía la vena yugular bajo anestesia utilizando una jeringa de 30 g. Se examina una serie de controles y de ratones transgénicos. Después de 2, 4, 6 h de la inyección intravenosa, se extraen los cerebros de cada ratón, se enfrian rápidamente con nieve carbónica y se seccionan utilizando un aparato Mokron HM 505E cryostat colocandolos en láminas de vidrio y se secan a temperatura ambiente. Para la autoradiografía en film las láminas se colocan en un densímetro óptico MICROM obteniéndose imágenes en escala de grises de la distribución del radiofármaco en los cortes histológicos. La densidad óptica medida se expresa como porcentaje (%) del máximo. Se obtuvieron imágenes con una optima detección de placas amiloides del cerebro de los ratones.

20

25

30

EJEMPLO 31:Imágenes de microPET de los ratones transgénicos.

Todos los experimentos animales se hicieron de acuerdo al protocolo de animales establecido. Se anestesiaron los ratones transgénicos (Tg2576) vía inyección intravenosa con una solución de 40 μ L de quetamina y xilazina (4:1) antes de la inyección del trazador radiomarcado con ^{18}F : 5-[^{18}F]fluoro- 8-hidroxi-7-yodoquinolina. Los ratones se colocaron en posición supina y fueron escaneados utilizando el microPET. Un estudio dinámico de microPET se realizó utilizando 15 planos y 15 a 16 marcos (secuencia dinámica: 6x 30 s, 4x 1 min, 2x5 min, 2x 10 min, y 1-2 x 20 min) para un tiempo de adquisición total de 55-77 min. Las imágenes se reconstruyeron utilizando los algoritmos apropiados (Filter-back projection algorithm) y una frecuencia de corte de 0.5. Las imágenes se reconstruyeron mediante iteración filtrada resultando en una resolución de imagen de 1.8 mm y una resolución volumétrica de aproximadamente 6 mm^3 . Los planos transversales fueron reorientados para obtener las secciones coronales y axiales del cerebro de los ratones. La captación regional se expresa en actividad por gramo de tejido. Las imágenes mostraron una detección adecuada de las placas amiloides del cerebro de los ratones.

EJEMPLO 32:

Imágenes SPECT de ratones transgénicos.

El estudio se realizó utilizando ratones transgénicos (Tg2576) en grupos de 5 animales para cada valor de tiempo. Los trazadores (con radionúclidos detectables vía SPECT) (1-5 μCi) disueltos 100 μl de PBS o en el disolvente apropiado fueron inyectados vía la vena de la cola.

Se obtuvieron imágenes SPECT tras 4.5 h de la administración del trazador 5-cloro- 8-hidroxi-7-[^{123}I]yodoquinolina mediante una cámara de doble cabezal (MULTISPECT II, Siemens Medical Systems) equipada con colimadores paralelos de alta resolución para bajas energías, utilizando una ventana de energía centrada en la energía del fotópico del radionúclido correspondiente (159KeV para ^{123}I).

Se utilizaron fuentes de ^{57}Co colocadas en la cabeza del animal para facilitar la reconstrucción mediante referencias anatómicas. Se obtuvieron 120 proyecciones

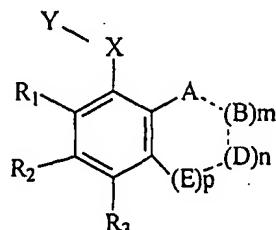
en un giro de 360 grados adquiridas en una matriz 64x64. Se realizan dos adquisiciones simultáneas, una utilizando una ventana del 20% de la energía centrada a 159 KeV para el ^{123}I y otra de un 4% de la energía centrada a 122 KeV para los marcadores de ^{57}Co . El tiempo total de exploración fue de alrededor de 40 5 minutos. Las imágenes de SPECT se reconstruyeron utilizando un algoritmo de retroproyección filtrada. La corrección de atenuación se realizó utilizando el algoritmo de Chang.

El análisis semicuantitativo de la captación se realizó comparando las cuentas 10 promedio/pixel en la región de interés con las cuentas promedio/pixel de regiones control. Los resultados se compararon con los obtenidos en las macroautoradiografías. Las imágenes pusieron en evidencia la distribución de las placas amiloides en el cerebro de los ratones.

REIVINDICACIONES

1. Uso de los compuestos de fórmula general I

5



fórmula I

10

donde:

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

15

B representa CR₅, NR₅ o N;D representa CR₆, NR₆ o N;E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

20

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

25

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol

30

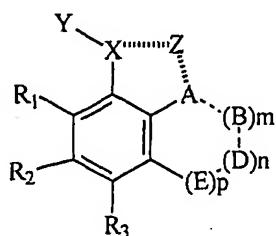
cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y sea o presente un isótopo radioactivo;

en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

2. Uso de los compuestos de fórmula general II

10



fórmula II

15

donde

X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

20

La línea representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR_4 ;

B representa CR_5 , NR_5 o N;

D representa CR_6 , NR_6 o N;

25

E representa CR_7 , NR_7 o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde $m + n + p = 2$ ó 3;

las líneas representan un enlace sencillo o doble;

30

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C_1-C_6 alquilo, OH, C_1-C_6 polihidroxialquil, C_1-C_6 alcoxil, C_1-C_6 alcoxialquil, $(CH_2)q$ -

OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

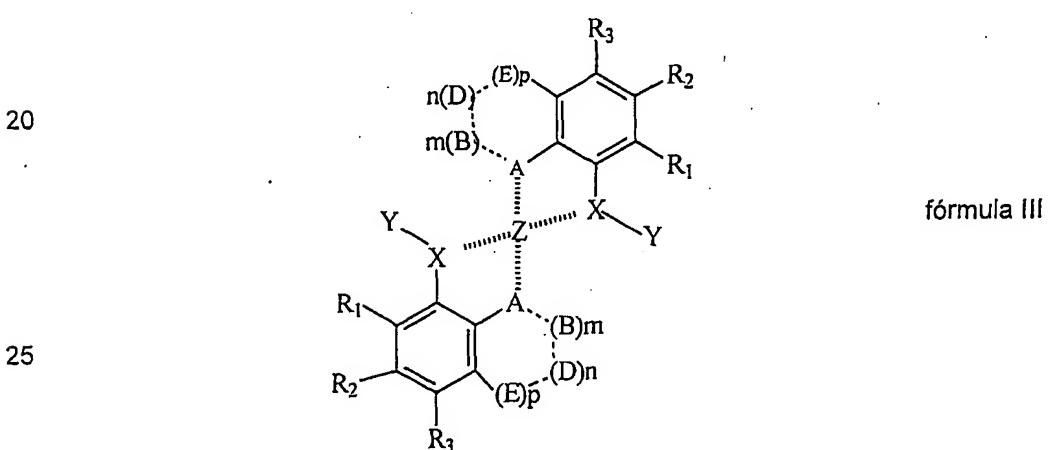
5 R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C_{1-C₆} alquilo o C_{1-C₆} alquiloxi;

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;

10 en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

15 3. Uso de los compuestos de fórmula general III



donde

30 X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea  representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

5 E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas  representan un enlace sencillo o doble,;

10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

15 R' es H o un grupo C₁-₃ alquilo;

20 R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxy;

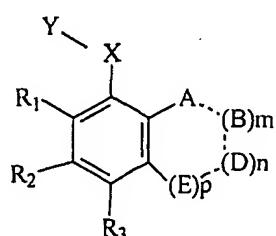
con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;

25 en la preparación de una composición para el diagnóstico y/o seguimiento de enfermedades relacionadas con la formación de fibrillas proteicas amiloides, en particular aquellas que se manifiestan como placas amiloides y afectan al sistema nervioso central.

30 4. Uso según las reivindicaciones 1, 2 y 3 para el diagnóstico y/o seguimiento en animales, animales transgénicos y, en particular en el hombre, de enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington, fibrosis cística, diabetes de aparición tardía, enfermedad de las neuronas motoras, fiebre mediterránea, síndrome de

5 Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis sistémica senil, hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis, Síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Kuru, síndrome de Gerstmann-Straussler-Schienker, carcinoma medular del tiroides, depósitos valvulares de amiloide, amiloidosis en pacientes en diálisis, miositis con cuerpos de inclusión, depósitos musculares de amiloide, anemia de Sickle Cell Parkinson, diabetes tipo 2, entre otras.

10 5. Compuestos de fórmula general I



15

donde:

20 X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

A representa N o NR₄;

B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

25 con la condición de que el anillo que contiene el sustituyente A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas ----- representan un enlace sencillo o doble;

30 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆

alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no

substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

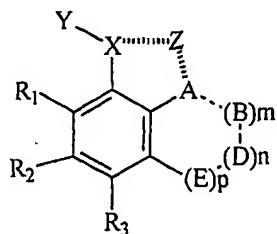
R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

R'' es H, un grupo C_{1-C₆} alquilo o C_{1-C₆} alquiloxy;

5 con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y no sean todos simultáneamente H, y

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y sea o presente un isótopo radioactivo;

10 6. Compuestos de fórmula general II



fórmula II

donde

X representa O, S;

20 Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea ||||||| representa un enlace de coordinación;

A representa N o NR₄;

25 B representa CR₅, NR₅ o N;

D representa CR₆, NR₆ o N;

E representa CR₇, NR₇ o N;

con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;

30 m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;

las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un

isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;

5 R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;

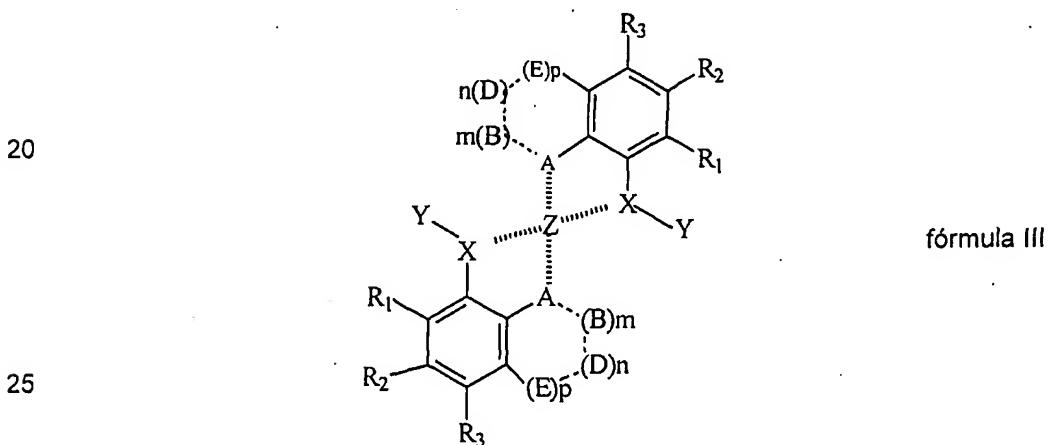
R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxi;

10 con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X e Y no sean todos simultáneamente H, y

con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o

15 presente un isótopo radioactivo;

15 7. Compuestos de fórmula general III



donde

30 X representa O, S;

Y representa H o, junto con X, siendo X = O, un radical de un carbohidrato;

Z representa un catión de un metal o tierra rara que puede ser o no radioactivo

La línea ||||| represents an enlace de coordinación;

A representa N o NR₄;
 B representa CR₅, NR₅ o N;
 D representa CR₆, NR₆ o N;
 E representa CR₇, NR₇ o N;
 5 con la condición de que el anillo que contiene el grupo A presente como máximo dos átomos de nitrógeno en su estructura;
 m, n y p representan: 0 ó 1, donde m + n + p = 2 ó 3;
 las líneas - - - representan un enlace sencillo o doble;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un isótopo radioactivo, H, halógeno o un radical que opcionalmente presenta un isótopo radioactivo estando dicho radical seleccionado de entre: C₁-C₆ alquilo, OH, C₁-C₆ polihidroxialquil, C₁-C₆ alcoxil, C₁-C₆ alcoxialquil, (CH₂)_q-OR', donde q es 1, 2 ó 3, CF₃, CH₂-CH₂F, O-CH₂-CH₂F, CH₂-CH₂-CH₂F, CN, NO₂, O(CO)R', OR', SR', COOR' -SO₃H, (CH₂)_r-CO₂R'', (CH₂)_r-CO-R', 10 donde r es 1, 2 ó 3, y Rph, donde Rph representa un grupo fenol no substituido o substituido, siendo los posibles sustituyentes del grupo phenol cualquiera de los significados de R₁-R₇ a excepción de un grupo fenol;
 15 R' es H o un grupo C₁₋₃ alquilo;
 R'' es H, un grupo C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloxy;
 20 con la condición de que uno sólo de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, Y o Z sea o presente un isótopo radioactivo;
 y con la condición de que cuando
 A es N,
 B, D y E son todos CH,
 25 X es O, y
 m, n y p son todos 1,
 entonces R₁, R₂ y R₃ no son todos H.

8. Compuestos según la reivindicación 5 caracterizados por ser:

30 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 5-[¹²³I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 5-yodo-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina

5-[¹²⁴I]yodo-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 5-yodo-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Glucurónido de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Glucurónido de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 10 Glucurónido de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 5-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina
 5-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina
 7-[¹²³I]-8-hidroxiquinolina
 7-[¹²⁴I]-8-hidroxiquinolina
 15 5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina
 5-[¹⁸F]-8-hidroxiquinolina

9. Compuestos según la reivindicación 6:

20 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 25 Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 30 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Fe(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Cu(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Zn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina

Complejo de Mn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Complejo de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Complejo de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 5 Complejo de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Complejo de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 10 Complejo de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

10. Compuestos según la reivindicación 7

15 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²³I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 20 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹²⁴I]yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 25 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-[¹⁸F]fluor-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 30 Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-[¹⁸F]fluor-7-yodo-8-hidroxiquinolina
 Complejo bisquelato de Fe(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Complejo bisquelato de Cu(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
 Complejo bisquelato de Zn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina

Complejo bisquelato de Mn(II) de 5-cloro-7-yodo-8-[¹¹C]metoxiquinolina
Complejo bisquelato de ^{99m}Tc de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ¹¹¹In de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ²⁰¹Tl de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
5 Complejo bisquelato de ⁶⁷Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ⁶⁸Ga de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ⁶⁷Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
Complejo bisquelato de ⁶⁴Cu de 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina

10 11. Composición farmacéutica para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con la deposición de proteínas en el sistema nervioso central que comprende uno de los compuestos definidos en las reivindicaciones 5 a 9.

15 12. Método para la preparación de los compuestos definidos en las reivindicaciones 5 y 8 que comprende :

18 c) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un reactivio de halogenación electrofílica aromática que incorpore un átomo de halógeno radiactivo, o bien;

20 d) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un derivado halogenado radioactivo para efectuar una reacción de sustitución nucleofílica aromática.

25 13. Método para la preparación de los compuestos definidos en la reivindicaciones 6 y 9 que comprende:

28 c) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un catión de metal o tierra rara, o bien,

30 d) hacer reaccionar un derivado de quinolina con un isótopo radioactivo de estos elementos de tal forma que el catión de metal o tierra rara o el isótopo radioactivo de estos elementos se encuentre en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en las reivindicaciones 6 y 9.

14. Método para la preparación de los compuestos definidos en la reivindicación 7 que comprende hacer reaccionar un derivado de quinolina con:

- c) un catión de metal o tierra rara, o bien,
- d) un isótopo radioactivo de estos elementos

5 en su estado de oxidación adecuado para dar lugar al correspondiente producto de quelación definido en las reivindicaciones 7 y 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61 K 51/04, C07D 215/28, 215/30, A61P 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0224652 A (PHARMACIA & UPJOHN) 28.03.2002. Claims.	1-4,11
A	WO 9806403 A (GEROLYMATOS) 19.02.1998. Claim 1.	1-4,11
A	US 2002025944 A (BUSH et al.) 28.02.2002. Claim 1.	1-4,11
A	Database CAPLUS in STN,AN 1999: 472241 & JP 11204260 A (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES) 30.07.1999. Abstract.	5-10,12-14
A	Database CAPLUS in STN, AN 1975: 31226 & Radioisotopes, volume 23, pages 6-9, 1974 Ando et al. "Rapid synthesis of I-131 and I-125 labeled chinoform". Abstract.	12-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 FEBRUARY 2003 (18.02.2003)**20 MARCH 2003 (20.03.2003)**

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

S.P.T.O.

Facsimile No.

Telephone No.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00537

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0224652 A	28.03.2002	AU 200189123 A	02.04.2002
WO 9806403 A	19.02.1998	ES 2162319 T DE 69706566 E EP 959888 A RU 2193406 C AU 3632497 A NO 9900595 A CZ 9900484 A SK 9900179 A CN 1230115 A US 6001852 A BR 9711194 A HU 9903906 A MX 9901466 A NZ 334124 A JP 2000516606 T KR 200029958 A	16.12.2001 11.10.2001 01.12.1999 27.11.2002 06.03.1998 12.04.1999 14.07.1999 10.09.1999 29.09.1999 14.12.1999 11.01.2000 28.04.2000 01.05.1999 27.10.2000 12.12.2000 25.05.2000
US 200225944 A	28.02.2002	NINGUNO	
US 4360509 A	23.11.1982	CA 1162330 A BE 886754 A NL 8006869 A GB 2068728 A JP 56100378 A DE 3048029 A	14.02.1984 16.04.1981 16.07.1981 19.08.1981 12.08.1981 08.10.1981

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional nº
PCT/ES 02/00537

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 4360509 A (GOEDEMANS), 23.11.1982. Reivindicaciones 1-4. Citada en la solicitud.	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00537

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61 K 51/04, C07D 215/28, 215/30, A61P 25/28

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 0224652 A (PHARMACIA & UPJOHN) 28.03.2002. Reivindicaciones.	1-4,11
A	WO 9806403 A (GEROLYMATOS) 19.02.1998. Reivindicación 1.	1-4,11
A	US 2002025944 A (BUSH et al.) 28.02.2002. Reivindicación 1	1-4,11
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1999: 472241 & JP 11204260 A (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES) 30.07.1999. Resumen.	5-10,12-14
A	Base de datos CAPLUS en STN, AN 1975: 31226 & Radioisotopes, volumen 23, páginas 6-9, 1974. Ando et al. "Rapid synthesis of I-131 and I-125 labeled chinoform". Resumen.	12-14

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro o otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 18 Febrero 2003 (18.02.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
20 MAR 2003 20, 03, 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
nº de teléfono +34 91 3495352

P. Fernández

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00537

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4360509 A (GOEDEMANS), 23.11.1982. Claims 1-4. Cited in the application.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 02/00537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0224652 A	28.03.2002	AU 200189123 A	02.04.2002
WO 9806403 A	19.02.1998	ES 2162319 T DE 69706566 E EP 959888 A RU 2193406 C AU 3632497 A NO 9900595 A CZ 9900484 A SK 9900179 A CN 1230115 A US 6001852 A BR 9711194 A HU 9903906 A MX 9901466 A NZ 334124 A JP 2000516606 T KR 200029958 A	16.12.2001 11.10.2001 01.12.1999 27.11.2002 06.03.1998 12.04.1999 14.07.1999 10.09.1999 29.09.1999 14.12.1999 11.01.2000 28.04.2000 01.05.1999 27.10.2000 12.12.2000 25.05.2000
US 200225944 A	28.02.2002	NONE	
US 4360509 A	23.11.1982	CA 1162330 A BE 886754 A NL 8006869 A GB 2068728 A JP 56100378 A DE 3048029 A	14.02.1984 16.04.1981 16.07.1981 19.08.1981 12.08.1981 08.10.1981